

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

主薬成分および薬学的に許容しうる賦形剤からなる核(core)；
 肺唇性または水溶性成分からなり不溶性成分を含んでいてもよ
 い、核を覆う第一層；核内の1以上の成分と反応して溶解する
 非溶唇性成分からなる、第一層を覆う第二層；および肺唇性成
 分からなる、第二層を覆う第三層からなることを特徴とする腸
 内通所放出経口製剤を示す。本発明の製剤は、腸内の所望
 の部位に到達するまで主薬成分を放出せず、しかも、到達後の
 主薬成分の放出速度を調節することができる点に特徴がある。
 従つて、本発明の製剤は腸内の特定の部位で吸収特異性を有す
 る主薬成分の投与や、腸内の特定の部位における疾患の治療に
 特に有効である。

明細書

腸内通所放出経口製剤

技術分野

本発明は、腸内通所放出経口製剤に関するものである。より詳細には、
 腸内の特定の部位において薬物を選択的に放出することを可能
 にした経口製剤の構造に関するものである。

背景技術

経口投与剤は、一般に薬物を胃などにおいて吸収させてできるだけ速やかに薬効を発現させることを目的とする。このため、
 腸内の特定の箇所においてのみ薬物を放出させようとした経
 口投与剤の開発研究は従来より殆ど行われていなかつた。この
 ため、例えば大腸へ効率的に送達させることを意図してシーアスコルビン酸含有製剤を経口投与しても、薬物は胃内
 で分解され小腸で大部分が吸収されてしまうため大腸には殆ど
 到達しないという問題があつた。

一方、一日1-2回の投与で薬物の血中濃度を長時間一定の
 レベル以上に維持することができるとされる製剤として、徐放性製剤が
 開発されている。しかし、このような徐放性製剤を用いても、
 腸内の所望の箇所においてのみ薬物を放出することはできない。
 例えば、大腸において薬物を吸収させることを意図している場
 合には、服用から大腸に到達するまで空腹時で4-5時間を費
 すため、大腸到達以前に薬物の一部が放出してしまう。しか
 も、大腸においても薬物は徐々にしか放出されないため薬物の
 吸収率は極めて低くなり、効率的に薬物を投与することができ
 ない。一方、徐放性製剤以外に直腸からの坐剤や注剤による投

PCTに添付して公開される回数出願のハシエラート箇目にPCT回数を記入するために使用されるコード	
AT	オーストリア
AU	オーストラリア
BR	ブラジル
BS	ブルガリア
BP	ブルガリア
BO	ボルダリヤ
BR	ボルジア
CA	カナダ
CP	中アフリカ共和国
CC	コロンビア
CH	チリ
CM	クメル
DE	ドイツ
DK	デンマーク
ES	スペイン
FI	フィンランド
FR	フランス
GA	ガーナ
GB	イギリス
GR	ギリシャ
HU	ハンガリー
IT	イタリア
JP	日本
KP	朝鮮民主主義人民共和国
KR	大韓民国
LI	リヒテンシュタイン
LT	リトアニア
LU	ルクセンブルク
MC	モントナード
MD	モダグリル
ML	モルトニア
MR	モリタニア
MW	マダガスカル
NL	オランダ
NO	ノルウェー
RO	ルーマニア
SD	スエーデン
SE	スウェーデン
SU	ソビエト連邦
TD	タジキスタン
US	米国

WO 99/13226

2

2 与方法もあるが、これらの方針によつても大腸全般へ薬物を効果的に送り込むことは不可能である。このため従来は、漢方性大腸疾患薬であるサラソスルフルファビリシヤプレドニゾロンなどを効率良く通所投与する手段がなかった。

5 発明の開示

そこで本発明者は、腸内の所望の箇所に到達するまでは薬物を放出せず、しかも、その箇所に到達後は所望の時間内に全薬物を放出するようとした経口投与剤を開発することを目的として試験研究を行つた結果、本発明を完成した。

10 本発明の腸内通所放出錠口製剤は、

- (a) 主要成分および薬学的に許容しうる賦形剤からなる核 (core)；
- (b) 腸溶性成分からなる、核を覆う第一層；
- (c) 核内の1以上の成分と反応して溶解する非腸溶性成分からなる、第一層を覆う第二層；および

- (d) 腸溶性成分からなる、第二層を覆う第三層；
- 15 からなることを特徴とする。

図面の簡単な説明

第1図は本発明の錠剤の構造の一例を示したものである。

第2図は本発明の錠剤の構造の一例を示したものである。

第3図は本発明の核の構造の種類を例示したものである。

第4図、第5図および第6図は溶出試験の結果を溶出時間と溶出率との関係で示したグラフである。

発明を実施するための最も良い形態

核は、主要成分および賦形剤からなる。主要成分は、腸にお

3

いて吸収される薬効物質であれば広く使用することができる。特に、大腸などの特定部位において効率良く吸収される物質や、腸内の疾患治療薬などが効果的に用いられる。

また、核には主要成分の放出を促進する崩壊剤などが含まれていてよい。

5 さらに核には、第二層を溶解する添加物質を含ませることができる。この添加物質は主要成分が第二層を溶解する場合には必ずしも必要とされない。しかし、主要成分に溶解力が全くないか極めて弱い場合、あるいはたとえ強くても量が少ないと溶解作用を十分に発現し得ない場合には、添加物質が効果的に溶解される。添加物質は、第二層の構成成分に応じて適宜選択される。例えば、第二層として胃溶性物質を用いし、主薬成分としてインドメタシンなどの非酸性物質を用いた場合には、

10 添加物質を添加物質として使用すること有能などの水溶性の酸性物質を添加物質として使用することができる。

15 本発明の製剤が経口的に服用された後、胃内に核第三層は、本発明の製剤が経口的に服用された後、胃内において内部層が破壊されるのを防ぎ、腸に入つたときにはじめがいて溶解するものでなくてはならない。従つて、第三層にて溶解するものである。しかし腸液によつて溶解しうるものであることを分解せず、

20 とが必要とされる。具体的には、セルロースアセテートフタレート(CAP)、セルロースプロピオキートフタレート、セルロースアセテートマレート、ポリビニルアルコールフタレート、メチルアクリル酸共重合物、メチルアクリレート・メタクリル酸共重合物、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキ

25

シブロビルメチルセルロースフタレート (HPMCP), ヒドロキシブロビルメチルセルロースアセテート (HPMCAS), メタクリル酸-メタクリル酸メチル共重合物, メタクリル酸エチル-メタクリル酸メチル共重合物, メタクリル酸トリメチルアンモニウムエチル共重合物, などの合成高分子化合物や下記第一層の項で例示される腸溶性成分などの腸溶性コーティング剤として一般に用いられている物質を使用することができる。

第二層は、管内の1以上の成分と反応して溶解する非腸溶性成分からなる。第二層は、管内の所定の部位において主薬物質の放出を開始させ、しかも主薬物質の放出時間と調節するために設けられているものである。その成分は、非腸溶性であり、管内の1以上の成分によって溶解するものでなくてはならない。具体的には、ポリビニルアミノアセテートジエチルアミノアセテート (AEA), ポリビニルアミノアセタール, ジメチルアミノエチルメタクリレート-メチルメタクリレート共重合体,などを使用することができる。その中でも、酸性領域 (pH 1-5) において溶解するが、中性またはアルカリ性領域においては溶解しない物質を用いるのが好ましい。

第一層は、腸溶性又は水溶性成分からなる。第一層は、核と第二層との間を遮断し、主薬成分の放出開始時間と調節するためには存在するものである。その成分として具体的には、ヒドロキシブロビルメチルセルロースフタレート (HPMCP), ヒドロキシブロビルメチルセルロースアセテートサクシネット (HPMCAS), メタクリル酸エチル-メタクリル酸メチル共重合物,

トリメチルアンモニウムエチル共重合物, セルロースアセテートフタレート (CAP), セルロースプロビオネットフタレート, セルロースアセテートマレート, ポリビニルアセテートフタレート, ポリビニルアルコールフタレート, スチレン-アクリル酸共重合物, メチルアクリレート-メタクリル酸共重合物等の腸溶性成分、セチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシブロビルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロース誘導体およびゼラチンなどの天然高分子化合物等の水溶性成分が用いられる。又、エチルセルロース (E·C) 等の不溶性成分を加えて放出開始時間とすることもできる。このようなく溶性成分は第一層の0~50%の範囲で加えることができる。

なお、第一層、第二層、第三層のいずれにも、コーティング性および膜形成性を改善するために添加する可塑剤、静電気防止剤などの化合物を添加しうる。

本発明の製剤は腸内に入ると、まず腸液によって第三層が溶解する。しかし、第二層は非腸溶性であるために腸液は第二層を溶解することなく浸潤してゆく、そして、腸液が第一層に到達するとそれによって第一層への浸潤または第一層それ自体の溶解が始まる。第一層への浸潤・溶解によって核と溶液が接触すれば、核内の成分が溶液内を拡散する。そして、核内の添加物質および/または主薬成分が第二層と接触することによって、第二層が溶解し始め、やがて、主薬成分が管内に放出されることになる。

本発明の製剤の具体的な構造は、このような放出機構に従つ

て所望の部位において主薬成分が放出し得るように設定される。
例えば、第二層の厚みを変化させることによって、腸液が第一層に到達するまでの時間を調節したり、添加物質などによる溶解に要する時間を調節することができる。また、添加物質と添
5 加物質によって溶解する第二層との組み合わせを適宜選択した
り、第二層の成分を変化させることによって、主薬成分の放出速度を調節することもできる。なお、第二層は主薬成分または添加物質によって溶解する前に破壊されない程度の強度を備えていることが要求される。

本発明の製剤の各層の被覆量は、顆粒の場合、第一層が液に対して5-60重量%、第二層が第一層を被覆した核に対して10-30重量%、第三層が第二層および第一層を被覆した核に対して10-30重量%とするのが一般的である。また、錠
剤またはカプセル剤の場合は、それぞれ累積重量またはカプセ
ル重量に対して第一層が0.5-10%、第二層が0.5-10%、
第三層が1-10%とするのが一般的である。上述のようにこ
れらの被覆量は適宜選択することによって、所望の腸内滞留所放
出経口製剤を得ることができる。

核の構造は、上記の接觸により主薬成分を放出しうる構造であ
れは特に制限されない。具体的には、主薬成分と賦形剤から
なり添加物質を含まない構造、主薬成分と添加物質が一樣かつ
均一に存在する構造(第3図A)、主薬成分の中に所定量の添
加物質が混合されている構造(第3図B)、主薬成分と添加物質
が別々の層に存在する構造、主薬成分からなる層と添加物質
からなる層との間に燃焼層を有する構造(第3図CおよびD)、

本発明の製剤は、当業者に知られた一般的な方法でよく、特に制限されるものではない。例えば、桿の被覆にあたり、從来から公知のハシコーティング装置、流動コーティング装置、通気乾燥機等を備えた各種装置を用いる。またコーティング液も特に制限されず、成膜性を改善するための可塑剤、界面活性剤、高級アルコール類、高級脂肪酸類、グリセリン脂肪酸エ斯特ル、水分透通性、水蒸気透通性、光の透通性を調整することを目的とした添加剤、例えばステアリン酸、ポリエチレングリコール、タルク、酸化チタンなど、コーティングの操作性を改善する目的で添加する靜電気防止剤、例えばステアリン酸、ポリエチレングリコール類など消泡を目的としたシリコーン樹脂、更に着色を目的とした色素や無機顔料、その他香料などを用いることができる。

本発明の製剤は、腸内の所望の部位に到達するまで主薬成分が放出されず、しかも到達後の主薬成分の放出速度を調節することができる点に王となる特徴がある。従って、本発明の製剤は大腸などの腸内の特定の部位に吸収特異性を有する主薬成分の投与や、腸内の特定部位における疾患の治療に特に有効に用いられる。これによつて、從来は不可能または困難であるとされていた薬物投与や疾患治療が有効に行われることが期待される。

8

例えば、本発明の製剤は、大腸に差ししい歯的環境に由来する大腸ポリープの発生や腫瘍、癌化を予防するために還元剤を効果的に投与する手段として本発明は極めて有効である。

以下に実施例を挙げて本発明をさらに具体的かつ詳細に説明するが、本発明の範囲は請求の範囲により定まるものであり、かかる実施例によってなんら制限を受けるものではない。

尚、以下において「部」は重量部を意味する。

〔実施例-1 (L-アスコルビン酸の大腸送達顆粒製剤) 〕

5 部、ステアリン酸 5 部、ヒドロキシプロビルセルロース 10 重量部%を含有する 50% エタノール溶液を、ヒドロキシプロビルセルロースが歯形分として 3 部相当となるように加え練合した。次いで 0.8 メットを接着した円筒式顆粒機により顆粒化し、乾燥した。

10 得られた乾燥顆粒 300 部に対し、コーティング液組成として、ヒドロキシプロビルセルロースフタレート (HP-55) 7 部、精製セラック 0.7 部、アセチル化モノグリセライド 0.7 部、塩化メチレン 4.5.8 部、エタノール 4.5.8 部を用いて、常法に従い歯形分として 7.5 部相当のコーティングを行い、第一層被覆を行った。

15 得られた第一層コーティング顆粒 300 部に対し、第二層用コーティング液組成として、AEA 5 部、ポリエチレンリコール 2 部、エタノール 4.0 部、塩化メチレン 5.3 部のコーティング液を用いて、常法に従い歯形分として 6.0 部をコーティングし第二層被覆を行った。

20 25

得られた第二層コーティング顆粒 300 部に対し、第一層と同様のコーティング液を用いて、歯形分として 6.0 部をコーティングし、 L-アスコルビン酸の大腸送達顆粒製剤を得た。

〔実施例-2 〕

5 実施例-1 で得た顆粒 300 部に対し、コーティング液組成として、ヒドロキシプロビルメチルセルロースアセテートサクシート (HPMCAS) 1.0 部、クエン酸トリエチル 4 部、純水 8.6 部のコーティング液を用いて、常法に従い固形分として 6.0 部相当のコーティングを行った。第二層、第三層は実施例-1 と同様に行つた。

〔実施例-3 〕

第一層コーティング液について、ヒドロキシプロビルメチルセルロースアセテートサクシート (HPMCAS) 1.0 部、クエン酸トリエチル 4 部、純水 8.6 部のコーティング液を用いて、第一層被覆を行つた。以下、第二層、第三層は実施例-1 と同様に行つた。

10 15 〔実施例-4 (インドメタシンの大腸送達顆粒製剤) 〕 インドメタシン 1.0 部、乳糖 5.0 部、クエン酸 2.0 部、結晶セルロース 1.5 部、ヒドロキシプロビルセルロース 5 部を混合した後、水を加えて練合し、次いで 0.8 メットを接着した円筒式顆粒機により顆粒化し、乾燥した。

15 得られた乾燥顆粒 300 部を用い、実施例-3 と同様の方法により、第一層、第二層、第三層のコーティングを行い、インドメタシン大腸送達製剤を得た。

10

[実施例-5 (サラソスルファビリジンの大腸送運顆粒製剤)]

サラソスルファビリジン50部、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース10部、結晶セルロース5部、トウモロコシンテンブン10部、ヒドロキシプロビルセルロース5部を混合した後、水を加えて練合し、次いで1.0mLオットを接着した円筒式顆粒機により顆粒化し、乾燥した。

得られた乾燥顆粒300部を用い、実施例-3と同様の方法により、第一層、第二層、第三層のコーティングを行い、サラソスルファビリジンの大腸送運顆粒を得た。

[実施例-6 (ブレドニゾロン大腸送運製剤・錠剤)]

ブレドニゾロン25部、乳糖25部、結晶セルロース20部、低置換度ヒドロキシプロビルセルロース25部、ヒドロキシプロビルセルロース5部を混合し、水を加えて練合し、スピードミル処理によって、顆粒を製造し、乾燥した。この乾燥物99部に対してステアリン酸マグネシウム1部を加えて混合した後、常法により一錠重量200mgの錠剤を製造した。この錠剤300部に対して、第一層コーティング液組成として、ヒドロキシプロビルメチルセルロースフタレート(HP-55)7部、精製セラック0.7部、アセチル化モノグリセライド0.7部、塩化メチレン4.5部、エタノール4.5部を用いて、常法に従い固形分として7.5部相当のコーティングを行った。

得られた第一層コーティング液組成剤300部に対し、第二層用コーティング液としてジメチルアミノエチルメタクリート-メチルメタクリレート共重合体(オイドラギットE-30D)を用い、固形分として6.0部相当のコーティングを行った。

11

得られた第二層コーティング液組成剤300部に対し、第三層用コーティング液としてメチルメタクリル酸-メタクリル酸共重合体(オイドラギットE-30D 55)を用いて、固形分として6.0部相当のコーティングを行った。

[実施例-7 (ブレドニゾロン大腸送運製剤・錠剤)]

ブレドニゾロン25部の代わりにブレドニゾロン10部およびクエン酸15部を用いて、実施例-6と同一の操作を経て錠剤を得た。

[実施例-8 (レーアスコルビン酸の大腸送運システム・錠剤)]

レーアスコルビン酸9.27部に対し、ヒドロキシプロビンセルロース5重量部%、タルク30重量部%を含むエタノール懸濁液を固形分として7.3部相当となるように加え練合し、破碎造粒機を用いて顆粒化後乾燥し、錠用顆粒末を得た。

得られた錠用顆粒6.5部、結晶セルロース24.5部、低置換度ヒドロキシプロビルセルロース10部、ステアリン酸マグネシウム0.5部を加えて混合した後、常法により、一錠重量165mgの錠剤を製造した。

得られた錠剤400部に対し、コーティング液組成としてヒドロキシプロビルメチルセルロースフタレート(HPMCP:HP-55)3部、ポリエチレングリコール(PEG-6000)0.6部、エタノール40部、塩化メチレン5.64部を用いて常法に従い、固形分として3.5重量部%相当のコーティングを行い、第一層被覆錠を得た。第一層被覆錠400部に対し、第二層用コーティング液組成として、ポリビニルアセテートジエチルアミノアセテート-エチルアミノアセテートセテート(EEA)3部、タルク3部、PEG-6000 0.6部、セテート(EEA)25部。

12

ステアリン酸 0.6 部、エタノール 4 U 部、塩化メチレン 5.2.8 部のコーティング液を用いて、常法に従い固形分として 2 重量部 % をコーティングし、第二層被覆錠を得た。

同様の方法にて第二層固形分として 4 重量部 %、および 6 重量部 % の第二層被覆錠を得た。

これら三種類の第二層被覆錠、各々 400 部に対しそれぞれコーティング液組成として HP-553 部、PEG-6000 0.6 部、ステアリン酸 0.6 部、エタノール 40 部、塩化メチレン 5.5 部のコーティング液を用いて、常法に従い固形分として 10 6 重量部 % 相当をコーティングし、レーフコルビン酸の大腸送達システムを得た。

[実施例-9] (サラソスルフルファビリジンの大腸送達システム。
錠剤)

サラソスルフルファビリジン 30 部、酒石酸 20 部、結晶セルロース 20 部、乳糖 2.4.5 部、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (LH-31) 5 部、ステアリン酸マクネッシュム 0.5 部を加えて混合した後、常法により、一錠重量 200 mg の錠剤を製造した。この錠剤 400 部に対してコーティング液組成として、HPMCP (HP-55) 2.7.5 部、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC:TC-5) 0.25 部、PEG-6000 0.6 部、エタノール 40 部、塩化メチレン 5.6.4 部のコーティング液を用いて、常法に従い、固形分として 4.5 重量部 % 相当のコーティングを行い、第二層被覆錠を得た。

第三層は、実施例-8 と同様な方法にてを行い、サラソスルフルファビリジンの大腸送達システムを得た。

13

[実施例-10] (エリスロボエチエン錠口投与製剤・カプセル剤)

エリスロボエチエン 0.01 % を含む中鎖脂肪酸トリグリセライド (MCT) 液液 150 mg を 4 号ハードセラチンカプセルに充填後、端合部をシールし、エリスロボエチエンの液体充填カプセル (以下カプセルといふ。)を得た。

カプセル 400 顆を入れ回転させながら、HPC - L5 重量部 % を含有する 80 % エタノール液をスプレーしながら、結晶セルロース 50 部、クエン酸 50 部の混合末をカプセル蓋部に對して 20 重量部 % 添加して、カプセル表面上に被覆焼成することによって第 3 図 E に示すカプセルを得た。

エリスロボエチエンの腸内通所放出システムを得た。

[実施例-11] (rG-CSF 錠口投与製剤・カプセル剤)

rG-CSF を 0.1 % を含む MCT 液液 150 mg を 4 号ハードセラチンカプセルに充填後、端合部をシールし、rG-CSF の液体充填カプセルを得た。

以下、実施例-10 と同様にして、rG-CSF の腸内通所放出システムを得た。

[実験例-1]

実施例-1・2 および 3 で得られた顆粒剤 A、B および C について、第 11 改正日本薬局方に規定される溶出試験法第 2 法 (パドル法) による溶出試験を行った。試験液 700 ml、温度 37 ± 0.5 °C、パドル回転数 100 rpm、試料量 10 g の条件下実施し、経母的試験液をサンプリングし試験液中の L-アスコルビン酸を定量することによって、溶出率を算出した。試験

14

液は下記の組成を有する日局第1液および第2液を用いた。

日局第1液：塩化ナトリウム2.0gに希塩酸24.0ml及び水を加えて溶かし、1000mlとしたもの。

日局第2液：0.2Mリン酸二水素カリウム試験250mlに、0.2M水酸化ナトリウム試液118ml及び水を加えて1000mlとしたもの。

その結果を第1表並びに第4図及び第5図に示す。尚、実施例-1と同様にして第一層コーティングを施した顆粒剤を調製し、これを比較例とした。尚、第1表並びに第4図及び第5図において、(A)は前記実施例-1を、(B)は実施例-2を、(C)は実施例-3を示す。

第1表

試料	2時間での溶出率	50%溶出時間	80%溶出時間	Lag Time
A	60%	100分	160分	45分
B	25%	155分	240分	75分
C	65%	255分	300分	2時間
比較例	100%	15分	20分	5分

〔実施例-2〕

実施例-8により得られた3種類の錠剤、試料1,2,3について、実施例-1と同様の溶出試験を行った。その結果を第6図に示す(n = 6の平均)。

25

15

請求の範囲

1. (a) 主薬成分および薬学的に許容しうる賦形剤からなる核(core)；

(b) 腸溶性または水溶性成分からなり、不溶性成分を含んでいてもよい、核を覆う第一層；

(c) 核内の1以上の成分と反応して溶解する非腸溶性成分からなる、第一層を覆う第二層；および

(d) 腸溶性成分からなる、第二層を覆う第三層；からなることを特徴とする腸内通所放出錠口製剤。

2. 第二層が主薬成分によって溶解することを特徴とする第1項の製剤。

3. 第二層が胃溶性成分からなることを特徴とする第1項の製剤。

4. 主薬成分のほかに、第二層を溶解させる添加物質がさらに核に含まれていることを特徴とする第1項の製剤。

5. 添加物質がpH 1-5の酸性成分からなることを特徴とする第4項の製剤。

6. 腸内の所望の箇所で主薬成分が放出するよう、添加物質の量と第二層の厚みを設定した第4項の製剤。

7. 腸内の所望の箇所で主薬成分が放出するよう、第一層、第二層および第三層の厚みを設定した第1項の製剤。

8. 顆粒剤である第1項の製剤。

9. 錠剤である第1項の製剤。

10. 核が主薬成分を含んだカプセルからなることを特徴とする第1項の製剤。

25

16

11. 核が、添加物質と阻形剤からなる層で被覆されたカプセルからなることを特徴とする第10項の製剤。

12. 主要成分が水溶性であり、その水溶液が酸性を示すことを特徴とする第1項の製剤。

13. 主要成分がL-アスコルビン酸であることを特徴とする第1項の製剤。

14. 主要成分が大腸疾患治療薬であることを特徴とする第1項の製剤。

10

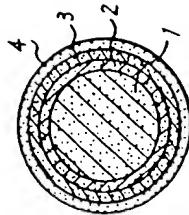
15

20

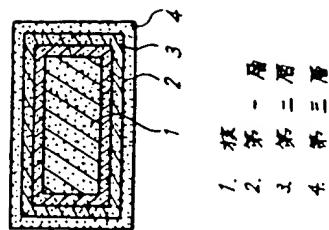
25

1/5

第1図



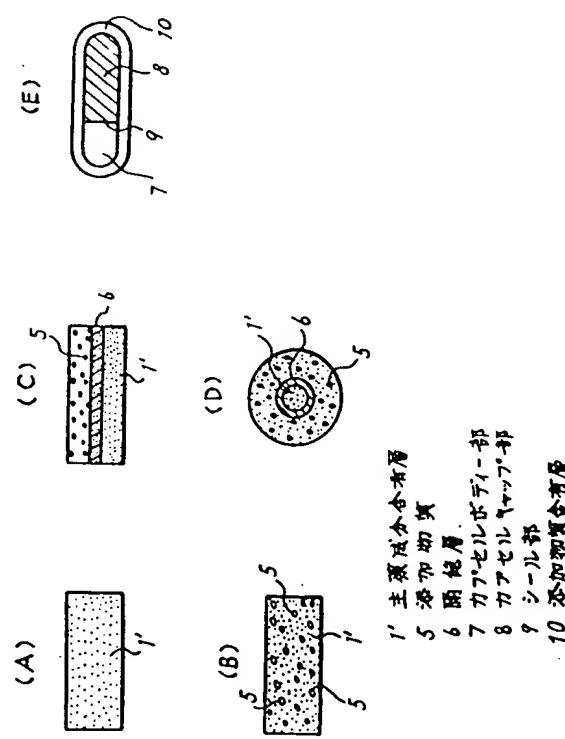
第2図



1. 核
2. 第一層
3. 第二層
4. 第三層

2/5

第3図



3/5

図4



5/5

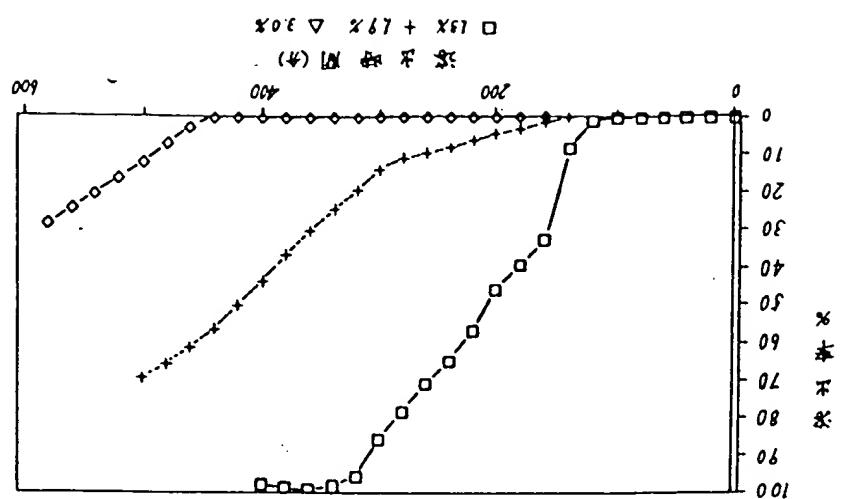


図 6 番

4/5

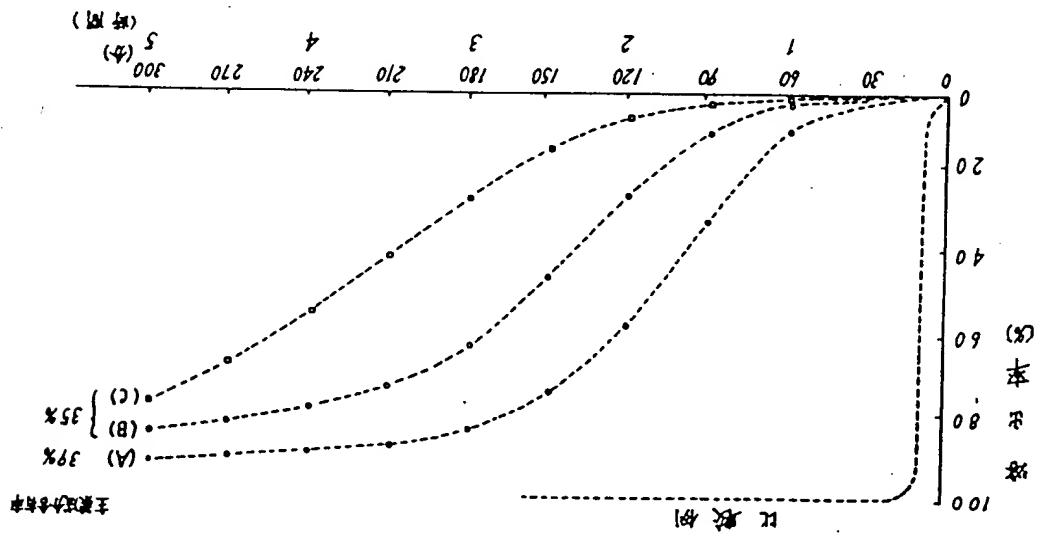


図 5 番

